

Válasz Prof. Dr. Nagy V. Endre bírálataira

Tisztelettel köszönöm Professzor Úrnak, hogy vállalta dolgozatom bírálatát és alkalmasnak találta a nyilvános vitára.

Javításait köszönöm, a disszertációba korrigendumként csatolom.

Kérdéseire válaszaim a következők:

1. A PCOS patomechanizmusáról írt összefoglalója, az irodalmi adatok és saját eredményei alapján van-e különbség a természetes (menopauzális hormonpótló kezelés során alkalmazott) és a szintetikus (antikoncepciensként alkalmazott) ösztrogének között vaszkuláris hatás szempontjából?

Receptoriális hatás szempontjából az átlagos orális antikoncepciensekhez viszonyítva a szisztémás hormonpótlásra jelenleg alkalmazott készítmények hatáserőssége kb. 4-10% (1). Ennek következményeként fogamzásgátló hatással sem rendelkeznek – erre különös tekintettel a perimenopauzában lévő, még fogamzóképes hölgyek figyelmét kell felhívni, illetve olyan megoldásokat alkalmazni, amely mindkét funkciót biztosítja igény esetén (pl.: levonorgestrel tartalmú IUD az ösztradiol pótlás mellé).

A hormonpótló készítmények hatás-mellékhatás vonatkozásában is sokkal előnyösebb hatásúak vaszkuláris hatás szempontjából az antikociensekhez képest. Trombogén hatásuk töredéke a szintetikus készítményekének, sőt, a transzdermális applikációs forma ebben a vonatkozásban neutrális, azaz trombózis után is biztonsággal alkalmazható (2-5).

A 17 béta ösztradiol markáns vazorelaxáns hatásával szemben az etinilösztradiol inkább gyenge vazokonstriktor hatással bír (6, 7); míg előbbi megelőzheti a menopauzában tapasztalt vérnyomásemelkedést, utóbbi magasvérnyomást is provokálhat arra érzékenyekben már fertilis korban is.

Ami a menopauzális hormonterápia korlátja, az az érzet: amennyiben a vaszkuláris károsodás mértéke eléri az instabil aterogén plakkok megjelenését, akkor a trombózis kockázat is fokozódik, illetve ezzel egyidejűleg az erek farmakológiai reaktivitása is jelentős mértékben változik: vazokonstrikció irányába tolódik – ennek következménye és jelzője az iszkémiás sztrók incidencia növekedése (8, 9). Átlagos körülmények között ez 10 évre tehető a

menopauza kezdetétől (10, 11) – PCOS esetében ez lehet lényegesen gyorsabb folyamat.

PCOS vonatkozásában még említendő, hogy az egyes kezelések eltérően befolyásolják a vaszkuláris események, célszervi szövődmények megjelenését: ezzel kapcsolatosan a metformin és a D-vitamin jelentősen csökkenti, közepes adagú fogamzásgátló kezelés közel neutrális hatású, míg nagy adagú fogamzásgátló már fiatal, fertilis korú hölgyekben is növeli a vaszkuláris események, az érfal merevebbé válásának, metabolikus szindróma illetve a hipertónia kialakulásának esélyét (12, 13).

2. A disszertációban több helyen említi és a 140. oldalon részletesen is ír az ösztradiol nem-genomikus hatásairól. Kérdésem, hogy röviden, felsorolás-szerűen adja meg az ösztrogének extranukleáris receptoron/mechanizmussal megvalósuló hatásait.

Akut, nem genomikus hatásokat több mechanizmussal is kifejthet az ösztradiol, regionálisan eltérő dominanciával az egyes érterületeken, ezek közül a fontosabbak felsorolás-szerűen a következők:

- NO-függő, endothelialis relaxáció (14)
- Ca-antagonista hatás, direkt simaizom relaxáció – adenil cikláz - protein kináz G útvonalon, elsősorban L-típusú Ca-csatornák blokkolása (15)
- prosztanoid hatások: prosztaciklin produkció és érhatás növelése / TXA₂ kontrakció gátlása és felszabadulás csökkentése (16)
- EDHF-szerű hatások (17)
- Egyes K csatornák blokkolása (18, 19)
- CO-hem-oxigenáz₂ aktiválás (20) – melyet az NO hatás gyakran elfed.

3. A 100. oldalon szereplő 77. ábrán bemutatott E₂-indukált akut relaxáció nem lehet genomikus hatás. Milyen mechanizmust feltételez a háttérben?

NO függő, prosztanoid dependens, esetleg EDHF hatás lehet felelős az ösztrogénfüggő relaxációban látott különbségért (14, 15, 17). Összességében a relaxáns hatásban részt vehet Ca-csatorna blokkoló mechanizmus is, ezt a 78. ábrán teszteltük – de ez nem felel az ovariectomizált és a hormonpótol

csoportokban látott relaxáció különbségeért, mivel itt nem találtunk különbséget a két csoport között.

4. Nemzőkorú nőkben az E2 szint ciklusosan változik. Megítélése szerint ez az ingadozás kedvező vagy kedvezőtlen az érfal szempontjából? Irodalmi adatok alapján van-e összefüggés a kardiovaszkuláris események bekövetkezésének időpontja és a menstruációs ciklus között?

Menstruatio alatt a legalacsonyabb az ösztradiol szint, részben ezzel hozzák összefüggésbe, hogy a fertilis korú nőkben ilyenkor a legnagyobb az esélye a coronaria eseményeknek (21) és a stroke-nak (22). Előbbi a menstruatio alatt megnövekedett endothelin szint (21), utóbbi a fokozott szerotonin érzékenység következménye is lehet (23).

Egészséges fiatalokban nincs számottevő hatása a ciklusnak a célszervi keringésre (24), de kardiovaszkulárisan sérülékeny állapotban már kimutatható a kardiovaszkuláris események rizikójának ciklusfüggő fokozódása (21, 22).

5. A 100. oldalon leírtakkal szemben véleményem szerint az, hogy a nifedipin-indukált relaxáció azonos görbét adott az OV és OV+E csoportban, nem zárja ki azt, hogy az E indukált relaxáció részben kalcium csatorna mediált lehet.

Ez jogos, az ösztradiol ismerten hat Ca-csatornán keresztül is, de a relaxáció változása, az ovariectomizált és intakt állatokból izolált erek ösztrogénfüggő relaxációjában látott különbség nem Ca-dependens folyamat eredménye. Ebben a kísérletsorozatban nem végeztünk ilyen vizsgálatot, de egyéb kísérleteink és az irodalmi adatok alapján feltehetően az NO- illetve prosztanoid függő relaxáció, illetve egyéb (nem NO, nem prosztanoid és nem Ca-függő mechanizmus) is állhat a relaxációs különbség hátterében (pl. EDHF) (14, 16, 17).

Tisztelettel köszönöm Nagy V. Endre Professzor Úr bírálatát és hogy dolgozatom elfogadását javasolta. Bízom benne, hogy kérdéseire adott válaszaimat is megfelelőnek találja.

Budapest, 2020. 11.17.

Dr. Várbíró Szabolcs

REFERENCIA LISTA:

1. Gyires K, Fürst Z. Farmakológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007: 737
2. Kuhl H. (2005) Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*, 8 Suppl 1: 3-63.
3. Beyer-Westendorf J, Bauersachs R, Hach-Wunderle V, Zotz RB, Rott H. (2018) Sex hormones and venous thromboembolism - from contraception to hormone replacement therapy. *Vasa*, 47: 441-450.
4. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. (2018) Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 24: 217-225.
5. Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. (2013) The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost*, 11: 124-131.
6. Santos RL, Abreu GR, Bissoli NS, Moysés MR. (2004) Endothelial mediators of 17 beta-estradiol-induced coronary vasodilation in the isolated rat heart. *Braz J Med Biol Res*, 37: 569-575.
7. Mark CJ, Tatchum-Talom R, Martin DS, Eyster KM. (2007) Effects of estrogens and selective estrogen receptor modulators on vascular reactivity in the perfused mesenteric vascular bed. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293: R1969-1975.
8. Lesiak M, Mariola RL, Podkowa N-vvnŮá. (2016) [Hormone replacement therapy and cardio-vascular disease]. *Ginekol Pol*, 87: 59-64.
9. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. (2017) Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: Cd004143.
10. Staessen J, Amery A, Fagard R. (1990) Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens*, 8: 393-405.
11. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. (1989) The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*, 3: 427-433.
12. Rahimi-Ardabili H, Pourghassem Gargari B, Farzadi L. (2013) Effects of vitamin D on cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome women with vitamin D deficiency. *J Endocrinol Invest*, 36: 28-32.
13. Patel S. (2018) Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 182: 27-36.
14. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon RO, 3rd. (1994) Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation*, 90: 786-791.

15. Keung W, Chan ML, Ho EY, Vanhoutte PM, Man RY. (2011) Non-genomic activation of adenylyl cyclase and protein kinase G by 17 β -estradiol in vascular smooth muscle of the rat superior mesenteric artery. *Pharmacol Res*, 64: 509-516.
16. Ospina JA, Krause DN, Duckles SP. (2002) 17 β -estradiol increases rat cerebrovascular prostacyclin synthesis by elevating cyclooxygenase-1 and prostacyclin synthase. *Stroke*, 33: 600-605.
17. Burger NZ, Kuzina OY, Osol G, Gokina NI. (2009) Estrogen replacement enhances EDHF-mediated vasodilation of mesenteric and uterine resistance arteries: role of endothelial cell Ca²⁺. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296: E503-512.
18. Zhang Y, Song LL, Gu SZ, Lu SG, Zhou ZN. (1999) Inhibitory effects of estradiol on inward rectifier and delayed rectifier K⁺ currents in guinea pig ventricular myocytes. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 20: 631-634.
19. Du J, Wang Q, Hu F, Wang J, Ding H, Gao R, Xiao H, Wang L. (2014) Effects of estradiol on voltage-gated potassium channels in mouse dorsal root ganglion neurons. *J Membr Biol*, 247: 541-548.
20. Tschugguel W, Stonek F, Zhegu Z, Dietrich W, Schneeberger C, Stimpfl T, Waldhoer T, Vycudilik W, Huber JC. (2001) Estrogen increases endothelial carbon monoxide, heme oxygenase 2, and carbon monoxide-derived cGMP by a receptor-mediated system. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 3833-3839.
21. Hamelin BA, Méthot J, Arsenault M, Pilote S, Poirier P, Plante S, Bogaty P. (2003) Influence of the menstrual cycle on the timing of acute coronary events in premenopausal women. *Am J Med*, 114: 599-602.
22. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. (2018) Estrogen, migraine, and vascular risk. *Neurol Sci*, 39: 11-20.
23. Futo J, Shay J, Block S, Holt J, Beach M, Moss J. (1992) Estrogen and progesterone withdrawal increases cerebral vasoreactivity to serotonin in rabbit basilar artery. *Life Sci*, 50: 1165-1172.
24. Favre ME, Serrador JM. (2019) Sex differences in cerebral autoregulation are unaffected by menstrual cycle phase in young, healthy women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 316: H920-h933.